

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2001-512499

(P2001-512499A)

(43)公表日 平成13年8月21日(2001.8.21)

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テマコード* (参考)

C 0 8 F 6/00

C 0 8 F 6/00

A 6 1 K 9/72

A 6 1 K 9/72

31/58

31/58

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 15 頁)

(21)出願番号 特願平10-533213

(86) (22)出願日 平成10年2月4日(1998.2.4)

(85)翻訳文提出日 平成11年8月2日(1999.8.2)

(86)国際出願番号 P C T / U S 9 8 / 0 2 0 6 8

(87)国際公開番号 W O 9 8 / 3 3 8 2 7

(87)国際公開日 平成10年8月6日(1998.8.6)

(31)優先権主張番号 6 0 / 0 3 7 , 3 7 5

(32)優先日 平成9年2月4日(1997.2.4)

(33)優先権主張国 米国 (U S)

(71)出願人 アヴェンティス ファーマシューティカルズ
プロダクツ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ペンシルバニア州
19426-0997 カレッジヴィル ピーオー
ボックス 5063 メール ストップ 3シ
ー43(72)発明者 ジロッタ カール エム
アメリカ合衆国 ペンシルバニア州
19454 ノース ウェールズ エヴァーグ
リーン ドライブ 341

(74)代理人 弁理士 中村 稔 (外10名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 過酸化物レベルを減少させるエラストマー処理方法

(57)【要約】

架橋エチレン-プロピレンジエンモノマー (EPDM) エラストマー材料を処理して、その残存過酸化物レベルを減少させるために新規方法が開発された。EPDMは、計量投与吸入器 (MDI) において、使用される計量バルブのシート及びネックガスケットを形成するために使用される。充填と、反転したMDIユニット対して、これらのEPDM成分は、製剤媒体と直接接触している。この方法は、EPDMバルブ成分を2-メルカプトエタノール (化学還元剤) の溶液に暴露することに関する。2-メルカプトエタノールは、過酸化物官能基を対応する水酸基に還元することによって、大幅にEPDMの残留過酸化物レベルを減少する。このように処理されるEPDM成分は、非常に低い過酸化物レベルを示し、従って、吸入器の製薬処方との適合性を大幅に改善した。この方法の効果は、処理されたEPDMが、計量バルブにおいて、その有利な物理的特性及びその良好な性能を保持するという点である。この作業において、2-メルカプトエタノールは典型的な還元剤として使用された。しかし、類似した肯定的な結果が、他の還元剤、特に、低原子価状態の一つに硫黄を含

む他の揮発性の化合物 (即ち、他のチオール化合物又は二酸化硫黄) を使用して得らると考えられる。

【特許請求の範囲】

1. エラストマー材料に存在する過酸化物の量を減少する方法であって、前記材料を2-メルカプトエタノールと接触させる工程を含有することを特徴とする方法。
2. 前記材料が、エチレン-プロピレンジエンモノマーエラストマー材料である請求項1に記載の方法。
3. 計量投与吸入器において使用されるエラストマー材料を処理する方法であって、前記エラストマー材料を還元剤と接触させる工程を含有することを特徴とする方法。
4. 前記還元剤が、2-メルカプトエタノールである請求項3に記載の方法。
5. 前記材料が、薬物送達用の計量投与吸入器のためのガスケット材料である請求項1に記載の方法。
6. 前記薬物が、グルココルチコイドである請求項5に記載の方法。
7. グルココルチコイドが、(20R)-16 α , 17 α -プチリデンジオキシ-6 α , 9 α -ジフルオロ-11 β -ヒドロキシ-17 β -(メチルチオ)アンドロスタ-4-エン-3-オンである請求項6に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

過酸化物レベルを減少させるエラストマー処理方法

発明の背景

本発明は、架橋エチレン-プロピレンジエンモノマー（EPDM）エラストマー材料の残留過酸化物レベルを減少する方法及びこの発明の方法により製造されたEPDMガスケットを含む吸入装置に関する。

計量投与吸入器は、呼吸系、特に喘息及びアレルギー薬物に薬物を供給するために通常使用される。計量投与吸入器を薬物で充填し、震盪すると、EPDM成分は薬物と直接接触する。薬物は、従って、ガスケット材料中の残留過酸化物に暴露される。これらの残留過酸化物によって、薬物の有意な酸化性分解が生じ得ることが分かった。薬物はEPDM材料と接触する計量投与吸入器に長く保存される程、分解が起り易い。従って、薬物の濃度は、計量投与服用吸入器における貯蔵時間とともに、有意に減少する。これによって、薬物がどれくらい長く吸入器に貯蔵されたかによって、一つの吸入動作で、異なる投与量が投与されるので、患者への投与が不均一となる。

出願人は、残留過酸化物を減少するために多様な方法を考慮した。例えば、過酸化物は、エラストマー製剤化又はエラストマー硬化方法の最適化の間で異なる過酸化物架橋開始剤を使用することによって減少できる。本発明の利益は、残留過酸化物がエラストマー製剤又は硬化条件を修正する必要なしに、比較的容易に、実質的に除去できるということである。これによって、製剤の変化のために、エラストマー製造方法を再編成するか又は新しい情報を規制機関に提出する必要がなくなる。更に、本発明を、他の方法と連動して残留過酸化物レベルを更に減少するために使用してもよい。

概要

出願人は、計量投与吸入器に保存される薬物の薬物分解の主な原因を確認し、分解を予防するか又は大幅に減少する方法を考案した。EPDMバルブ成分を、化学還元剤の溶液、例えば2-メルカプトエタノールのエタノール溶液にさらす。

還元剤は、過酸化物官能基を、対応する水酸基に還元することによって、大幅に

EPDMにおける残留過酸化物レベルを減少する。このように処理されるEPDM成分は、非常に低い過酸化物レベルを示し、従って、大幅に吸入器における製薬製剤との適合性を改善した。本方法の利益は、処理されたEPDMガスケット材料が計量バルブにおける有利な物理的な特性及びその良好な性能を保持するということである。

図面の簡単な説明

図1は、薬物グルココルチコイドの理論%対残留過酸化物レベルを示すグラフである。

図2は、分解生成物の濃度対残留過酸化物のレベルを示すグラフである。

発明の詳細な説明

本発明は、吸入器内部の製薬製剤と更に適合性のよい、計量バルブガスケット及びシートのために使用されるEPDMエラストマーを製造するために効果的な方法に関する。

本発明の方法では、EPDMエラストマー成分を、化学還元剤で処理して、残留過酸化物を除去する。還元剤は、次いで、溶剤洗浄及び／又は空気乾燥によって、除去する。

本発明は、過酸化物の存在下で、品質が低下するか又はさもなければ、有害な影響を受ける製薬製品とともに使用するための、計量投与吸入器で利用できる。好ましくは、本発明は、グルココルチコイドの送達のため、好ましくは、酸化性分解に過敏なメチルチオ基を有するグルココルチコイドに対して、吸入器において、使用される。かかる化合物は、気管支喘息の治療において、使用される。これらの化合物は、EPDMガスケットを有する計量投与吸入器において、3週間以上保存するときに、化学的に不安定であることがわかった。過酸化物、即ち、効果的な酸化剤にグルココルチコイドをさらすと、酸化性経路によって、その品質が低下することは知られている。本発明の処理方法は、EPDMバルブエラストマー材料の過酸化物レベルを大幅に減少し、従って、薬物製品の化学安定性

を大幅に改善する。

本発明は、過酸化物の残留量を含むどんな重合体材料にでも使用できる。本発

明にとって、残留量は、重合体材料の重量で5%以下の量として定義される。計量バルブシート及びガスケットにおいて、使用されるEPDMエラストマーは、特に興味のあることである。EPDMエラストマーは、ベースEPDMポリマー、いくつかの無機充填剤材料及びポリマー架橋を開始するジアルキルペルオキシドから成る。架橋剤は、隣接のEPDMポリマー分子間に、配合物の硬化(加熱)工程において、共有結合の形成を開始し、エラストマー(「ゴム状」)材料を生ずる。

過酸化物を還元できる化合物であれば、本発明において、化学還元剤として使用できる。好ましくは、低原子価状態の一つにおける硫黄を含んでいる化合物が使用される。好ましくは、2-メルカプトエタノールのようなチオール化合物及び二酸化硫黄が使用される。

実験的結果

例1：EPDMガスケットにおける残留過酸化物

計量投与吸入器のネック部として設計したEPDMガスケットのサンプルを、同じ時間、約3.5日、エタノール溶液の20% 2-メルカプトエタノールで処理した。サンプルは、次いで、エタノールで三回浸出し、空気乾燥した。全ての処理は、周囲室温で実行した。

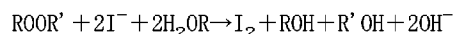
非処理の商用のEPDMネックガスケット材料から成っているネガティブなコントロールサンプルは、また、比較のために含めた。処理及びコントロールEPDMサンプルは、後述する処置に続く沃素還元滴定によって、残留過酸化物について評価した。

3.5日間処理したサンプルの結果を、以下の表1に示した。本発明の方法を使用すると(例1、表1)、EPDM過酸化物レベルが、非処理のEPDM(例3、表1)のレベルより約8倍少なく、また、非架橋EPDM(例4、表1)の過酸化物レベルにほぼ等しい。このことは、2-メルカプトエタノール処理サンプルと同一の溶媒暴露及び清浄工程を経た実験的コントロールサンプル(例2、表1)と対照的である。実験的コントロールサンプルは、非処理のサンプルとして

本質的に同一の過酸化物レベルを示した。このことは、過酸化物の観測された減少が本発明の方法に起因していることを示す。

残留過酸化物を測定する方法

大部分の有機過酸化物は、酸性溶液におけるヨウ化物イオンにより還元され、過酸化物の当量につき1モルのヨウ素を生ずる。



これは、遊離されたヨウ素がチオ硫酸ナトリウムの標準液で滴定される、有機過酸化物の定量のための沃素還元滴定の周知技術に基づく。この方法に対する報告される多数の特定の變更態様があるが、全ては一般に液体の又は半固体テスト媒体に適用する。EPDMに対する沃素還元滴定方法の適用に関する1つの複雑さは、サンプルが固体のゴムマトリックスであり、サンプルマトリックス内で過酸化物との完全な反応を確保することがむずかしいことである。

油脂に関して認められている沃素還元滴定方法、即ち、American Oil Chemists' Society Official Method Cd 8-53、を、EPDMにおける過酸化物の研究における有用性について評価した。この方法は、更に開発されて、EPDM系により適するように修正した。EPDMにおける残留過酸化物を測定するために使用される方法は、次の通りである：

試薬の調製：

(1) 酢酸及びクロロホルムの溶液を、3容量部の氷酢酸と、2容量部のクロロホルム(U.S.P. グレード)を混合することによって、調製した。(2) 沃化カリウムの飽和溶液を、水において、調製した。この溶液は、未溶解の結晶の存在によって、飽和していることが分かった。この溶液を暗所に保存した。(3) 0.1Nのチオ硫酸ナトリウムの溶液を調製し、正確に標準化した。(4) 0.01Nのチオ硫酸ナトリウムの溶液を調製し、正確に標準化した。(5) チオデン(thyodene)インジケーターの溶液を調製した。

手順：

EPDMのサンプルを、液体窒素で冷却した粉碎装置において、微粉碎し、より小粒子画分(約250ミクロン以下)を集めた。これらのEPDMの小粒子画分の0.5gサンプルを250ml エーレンマイヤーフラスコに置き、30mlの酢酸-クロロホルム溶液をフラスコに添加した。サンプルは、1.5時間、時折、震盪しながら、溶液にお

いて、攪拌した。次いで、30mlの蒸留水を添加した。黄色の色がほとんど消えるまで、この溶液を、標準の滴定ブラクティスに従って、0.1Nチオ硫酸ナトリウムで滴定した。チオデンインジケート溶液を添加し、所望の色変化が起こるまで、滴定を続けた。

出願人は、この方法が再現可能であり (RSD 0.6%, n=4)、EPDMの過酸化物レベルを評価するのに適していることが分かった。

実験 2：残留過酸化物及びグルココルチコイド安定性との関係

薬物安定性に関する過酸化物レベルの効果を決定するために、(20R)-16 α 、17 α -プチリデンジオキシ-6 α 、9 α -ジフルオロ-11 β -ヒドロキシ-17 β -(メチルチオ)アンドロスタ(androst)-4-エン-3-オン (グルココルチコイドサンプル) 及び計量投与吸入器において使用されるEPDMガスケットを使用して、実験を実行した。EPDMガスケットは、クロロホルム又はエタノールの20% w/w 2-メルカプトエタノール溶液で、3週間接触した。このサンプルを、それらの対応する溶剤により3回浸出し、空気乾燥した。EPDMのコントロールサンプルは、同一の溶剤暴露による処理及び乾燥工程によって、2-メルカプトエタノール処理サンプルとして調製した。

等質量 (0.7g) のEPDMサンプルは、1,1,1,2-テトラフルオロエタンの10% w/w無水のエタノールの賦形剤における (20R)-16 α 、17 α -プチリデンジオキシ-6 α 、9 α -ジフルオロ-11 β -ヒドロキシ-17 β -(メチルチオ) アンドロスタ-4-エン-3-オンの2.0mg/mL溶液の15mLを含むMDIカニスターに配置した。

以下のサンプルを使用した：

1. EPDMガスケット (商業ロットA)
2. EPDMガスケット (商業ロットB)
3. EPDMシート (商業ロットB)
4. ジーターシャリーブチル過酸化物で架橋したEPDM
5. ジクミル過酸化物で架橋したEPDM
6. 2,5-ビス-(ターシャリーブチルペルオキシ)-2,5-ジメチルヘキサ
ンで架橋したEPDM

7. 非架橋EPDM

8. EPDMガasket（商業ロットA、2-メルカプトエタノール（エタノールにおいて）で処理

9. EPDMガasket、商業ロットA、エタノールのみで処理

10. コントローラー配合のみ

これらのサンプルは、400℃で直立した（バルブアップ）配置で保存した。分解生成物は、検査したHPLC法を使用して測定した。サンプルは、40℃での3週及び7週貯蔵後、分解生成物の量について分析し、薬物回収及び分解生成物のレベルを比較することによって、評価した。結果を、表2及び3に報告する。

以前の作業は、EPDMガasket材料に対する暴露の際における、(20R)-16 α 、17 α -プチリデンジオキシ-6 α 、9 α -ジフルオロ-11 β -ヒドロキシ-17 β -(メチルチオ)アンドロスタ-4-エン-3-オンの主要な分解生成物は、スルホキシドジアステレオアイソマーであることを示していた。これらの分解生成物をモニターすることは、特に薬物力価損失が小ときに、製剤の化学安定性を評価する感受性のある方法である。分解生成物レベルは、表3において、報告される。この結果から、本発明の方法が、有意に分解生成物の量を減少したことが分かる。

グルココルチコイド、(20R)-16 α 、17 α -プチリデンジオキシ-6 α 、9 α -ジフルオロ-11 β -ヒドロキシ-17 β -(メチルチオ)アンドロスタ-4-エン-3-オンは、酸化に感受性であり、標準の製剤媒体の存在下で、スルホキシドジアステレオアイソマー及び6-ケト誘導体の酸化性分解生成物に主に分解する。過酸化水素に薬物を暴露すると、これらのスルホキシド及び最終的にスルホンを容易に生ずる

表2及び3から、2-メルカプトエタノールで処理した代替の過酸化物EPDMサンプル及びジアルキルペルオキシドEPDMサンプルにおいて、薬物損失及びスルホキシドジアステレオアイソマーレベルが少ないことが分かる。本発明により調製し、7週間保存したサンプル（表2及び3のサンプル8）が、EPDM材料の存在なしで、溶液のみに保存しただけのサンプル（例10、表2及び3）のグルココルチコイド安定性とほぼ等価であったことを示している。安定性を分解生成物の発生によって測定すると、本発明は、同様に、大きな成功を示す。7週の貯蔵の後

、本発明によって、処理したEPDMを含むサンプルは、コントロール及び非架橋EPDMを有するサンプルにおいて、見いだされるスルホキシドレベルと同程度の低いレベルを示した。図1及び2は、EPDM残留過酸化物レベル及び(20R)-16 α 、17 α -プチリデンジオキシ-6 α 、9 α -ジフルオロ-11 β -ヒドロキシ-17 β -(メチルチオ)アンドロスタ-4-エン-3-オン安定性との関係を示すために有用である。図1は、分析時間点、即ち、3及び7週の両方で、薬物損失が、残留過酸化物レベルに対して線形の態様で逆比例していることを明らかに示す。図2は、スルホキシド分解生成物レベルが、両方の時間点で、残留過酸化物レベルとともに増加することを示す。これらの結果は、EPDM及びグルココルチコイド間の相互作用のメカニズムがEPDMの残留過酸化物によって生じる酸化性分解であることを示す。

表 1

還元剤で処理したEPDMネックガスケットの過酸化物レベル

サンプル	過酸化物値(mEq/Kg)
1. EPDM ガスケットー還元剤で処理した商業ロットA	28.3
2. EPDM ガスケットーエタノールで処理した商業ロットA	220.2
3. EPDM ガスケットー商業ロットA	221.9
4.非架橋 EPDM	31.0

表 2

残留過酸化物とグルココルチコイド能力の関係

サンプル	過酸化値 (mEq/Kg)	3 週点 % 理論 グルココルチ コイド*	7 週点 %理論 グルココルチ コイド*
1. EPDM ガasket-商業ロット A	221.9	58.33	38.87
2. EPDM ガasket-商業ロット B	312.5	38.42	16.8
3. EPDM シート-商業ロット B	178.2	61.43	50.94
4. ジメチル過酸化 EPDM	40.7	93.21	93.41
5. ジクミル過酸化 EPDM	37.1	89.77	91.06
6. 2,5-ビス(4-tert-ブチル過酸化)-2,5-ジメチルヘキサン EPDM	52.8	89.24	89.39
7. 非架橋 EPDM	31.0	90.72	93.510
8. EPDM ガasket-還元剤で処理した 商業ロット A	28.3	87.51	92.29
9. EPDM ガasket-エタノールで処理 した商業ロット A	220.2	58.41	37.47
10.コントロール(直立 MDI)	適用不可	93.79	91.93

* (20R) -16 α 、17 α -ブチリデンジオキシ-6 α 、9 α -ジフルオロ-11 β -ヒドロキシ-17 β -(メチルチオ)アンドロスタ-4-エン-3-オン)

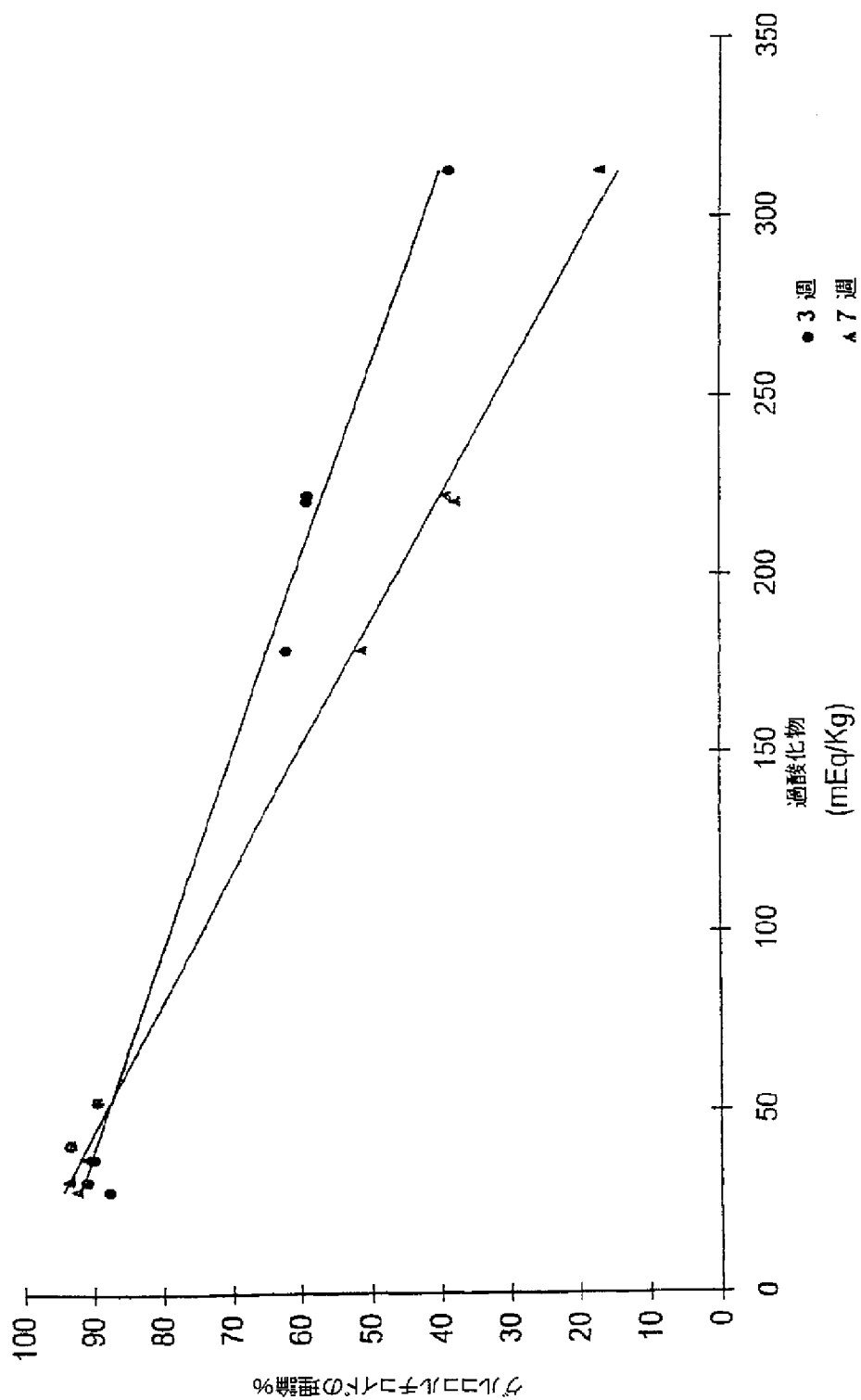
保存条件:40℃

表 3
残留過酸化値及びスルホキシド分解生成物のレベルの関係

サンプル	過酸化値 (mEq/Kg)	3 週点 AMT.(MG/G) スルホキシド	7 週点 AMT.(MG/G) スルホキシド
1. EPDM ガasket-商業ロット A	221.9	0.485	0.728
2. EPDM ガasket-商業ロット B	312.5	0.767	1.1516
3. EPDM シート-商業ロット B	178.2	0.441	0.696
4. ジブチル過酸化物 EPDM	40.7	0.018	0.038
5. ジクミル過酸化物 EPDM	37.1	0.038	0.068
6. 2,5-ビス(ジブチル過酸化物)-2,5-ジメチルヘキサノール EPDM	52.8	0.043	0.076
7. 非架橋 EPDM	31.0	0.009	0.020
8. EPDM ガasket-還元剤で処理した商業ロット A	28.3	0.009	0.015
9. EPDM ガasket-エタノールで処理した商業ロット A	220.2	0.492	0.845
10. コントロール(直立 MDI)	適用不可	0.003	0.014

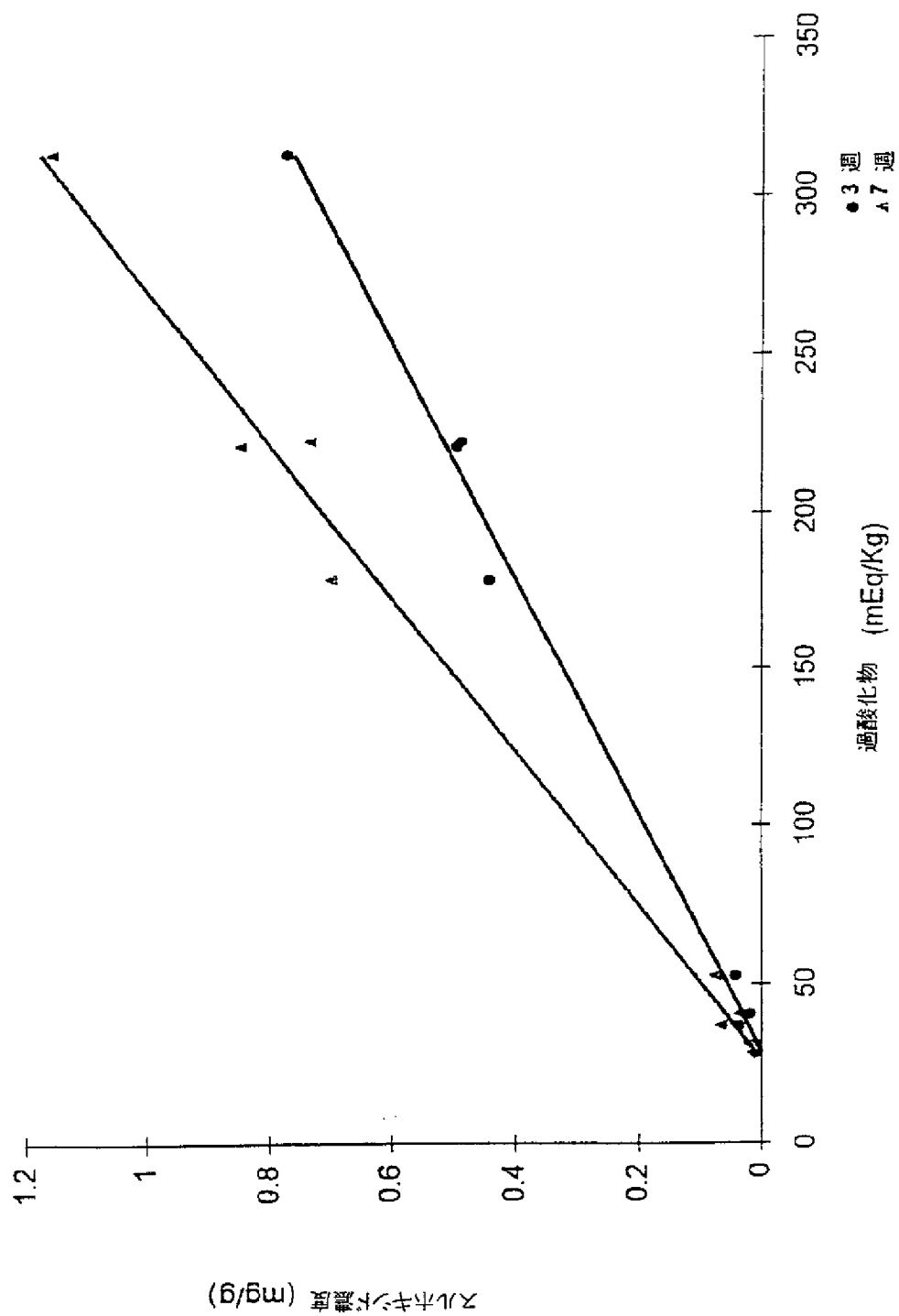
保存条件: 40℃

FIGURE 1



【図 2】

FIGURE 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US98/02068

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) : C08F 6/28, 8/00, 8/34

US CL : 525/331.8, 332.8, 332.9, 333.1, 333.2, 350; 528/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 525/331.8, 332.8, 332.9, 333.1, 333.2, 350; 528/495

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	US 5,667,858 A (POKORNY) 16 September 1997 (16.09.97).	1-7
A	US 3,925,333 A (VALVASSORI et al.) 09 December 1975 (09.12.75).	1-7
A	US 3,607,830 A (KEARNAN et al.) 21 September 1971 (21.09.71).	1-7
A	US 3,468,855 A (HUNTER) 23 September 1969 (23.09.69).	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	* T	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
* A		document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
* E		earlier document published on or after the international filing date
* I		document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
* O		document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
* P		document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
	* X	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
	* Y	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
	* A	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

09 APRIL 1998

Date of mailing of the international search report

29 APR 1998

Name and mailing address of the ISA/US
Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

BERNARD LIPMAN

Telephone No. (703) 308-0661

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW

(72)発明者 ディシルヴァ ジョセフ
アメリカ合衆国 ペンシルバニア州
19454 ノース ウェールズ シアラーストリート 753